

Diss. ETH No. 23277

DEVELOPMENT OF A NON-INVASIVE TRANSDERMAL CONTINUOUS GLUCOSE MONITOR FOR PRETERM NEONATES

A thesis submitted to attain the degree of
DOCTOR OF SCIENCES of ETH ZURICH
(Dr. sc. ETH Zurich)

presented by
DAMIEN PAUL JOSEPH HENRI DE COURTEN

MSc en Microtechnique, EPFL

born on 18.05.1984
citizen of Monthey VS - Switzerland

accepted on the recommendation of
Prof. Dr. M. Rudin, examiner
Prof. Dr. M. Wolf, co-examiner
Prof. Dr. Peter Seitz, co-examiner

2016

Abstract

Today, glucose is still measured invasively at the Neonatal Intensive Care Unit (NICU) by sampling blood of extreme and very preterm neonates only every few hours because of the unavailability of accurate non-invasive and continuous monitoring technology dedicated to these very sensitive patients. Yet, there is an essential and unmet need for such a technology at the NICU because severe hypoglycemia and hyperglycemia increases preterm neonates morbidity and leads to impaired brain development. Moreover, blood sampling is a source of infection and repeated pain for premature infants. Consequently, for preventing impaired brain development in extreme preterm neonates in addition to reducing pain, infection risks, and costs for hospitals, we developed a continuous, non-invasive, transdermal, auto-calibrating probe monitoring glucose from passive diffusion.

The skin of extreme and very preterm neonates is highly permeable allowing the largely unhindered passage of glucose. Hence glucose passively diffuses through the skin to a sensor where its concentration is measured. The measured diffusion rate is proportional to blood glucose. Yet, it depends on the diffusion resistance of the skin, which varies as a function of location, skin type, biophysical and biochemical properties of the skin as well as the age of the infant. We demonstrated the theoretical feasibility of two different approaches measuring glucose transdermally without calibration to take into account the skin permeability. We discarded the first approach consisting of probe with a non-responsive membrane and a very shallow diffusion chamber probed by evanescent wave spectroscopy for fast diffusion reaching equilibrium with blood glucose. The reasons were the insufficient in-vitro accuracy and limitations in miniaturization potential of NIR evanescent wave spectroscopy.

Therefore we selected the promising second approach of measuring blood glucose transdermally with differential microdialysis measurement for auto-calibration. This novel non-invasive principle measures two different glucose diffusion rates with two distinct known membrane permeabilities. Therefore, it allows determining the two unknowns, the blood glucose and the skin permeability to glucose. Following this principle, we designed, manufactured, and characterized a microdialysis probe with two separate diffusion chambers, each with a distinct membrane, under the assumption that the skin permeability is locally constant. This probe is dedicated to NICU. It benefits from the properties of its Amphiphilic

Abstract

Polymer Co-Network (APCN) membranes with permeabilities fine-tuned to an acceptable measurement error and advantageous fluidics characteristics. In addition, we designed, fabricated, and characterized an inline continuous micro-fluorimeter implementing the gold standard of glucose concentration measurement with hexokinase. This fluorimeter renders the microdialysis probe continuous with a small delay of one minute only.

Onto a single chamber microdialysis probe, we further bonded an APCN membrane made light responsive with the copolymerization of spiropyran into the membrane hydrophilic nanophase. We demonstrated a significant microdialysate extraction fraction switch in response to UV or visible light illumination. Unfortunately, we showed that this switch is probably only indirect and is induced by temperature changes. This membrane would not allow implementing our non-invasive principle, but showed that other type of membranes with the correct mechanism could do it. But this approach is probably not necessary with the simpler parallel microdialysis chambers design. To the best of our knowledge, this is the first time that such a non-invasive, continuous, auto-calibrated measurement principle is proposed for blood glucose and also implemented with a probe dedicated to extreme and very preterm neonates.

Key words: NICU, preterm neonate, blood glucose, glycemia management, transdermal, microdialysis, auto-calibrated, continuous, APCN, membrane

Résumé

Aujourd'hui, le seul moyen de mesurer le taux de glucose sanguin chez les très grands et grands prématurés en Néonatalogie passe toujours par un prélèvement sanguin au plus huit fois par jour environ car il n'existe à l'heure actuelle aucun moyen de mesure précis, non-invasif et continu de la glycémie qui leur soit dédié. Malheureusement, le besoin clinique pour un tel dispositif est très important aux services de soins intensifs des prématurés car les épisodes sévères d'hyperglycémie ou d'hypoglycémie augmentent la mortalité des prématurés de manière significative et induit chez ces patients sensibles un retard mental à vie. De plus, les prélèvements sanguins sont une source d'infection et de douleur répétitive pour les enfants prématurés. C'est pourquoi nous avons développé un appareil de mesure afin de prévenir le retard mental chez les prématurés en plus de réduire la douleur, le risque d'infection ainsi que les coûts hospitaliers par le moyen d'une sonde de glycémie continue, non-invasive, transcutanée, auto-calibrée par diffusion passive du glucose.

Le glucose diffuse passivement à travers la peau perméable des très grands et grands prématurés. Le glucose peut donc simplement diffuser de manière transcutanée jusqu'à un capteur avec lequel l'on mesurera sa concentration. Ainsi, le taux de diffusion est proportionnel à la concentration sanguine. Cependant, le facteur de proportionnalité est la résistance diffusionnelle variable de la peau qui est inconnue. Nous avons donc démontré théoriquement la faisabilité de deux approches différentes qui mesurent le taux de glucose transcutané chez les prématurés sans nécessiter de calibration par prélèvement sanguin déterminant la résistance de la peau. Nous avons dû abandonner la première d'entre elles. Cette dernière consistait en un système de mesure incorporant une simple membrane au dessus d'une chambre de diffusion très fine dont la concentration de glucose était mesurée par spectroscopie dans l'infrarouge proche de réflexions totales frustrées. Ainsi, la faible profondeur de la chambre pour une importante surface lui permettait en principe d'équilibrer sa concentration en glucose par une diffusion rapide. Les raisons de l'abandon de cette approche étaient liées au manque de précision de la méthode spectroscopique choisie ainsi qu'à son faible potentiel de miniaturisation.

Par conséquent, nous avons choisi la seconde approche, nettement plus prometteuse qui consiste à mesurer le taux de glucose à travers la peau par une microdialyse différentielle

Résumé

auto-calibrée. Ce nouveau principe mesure deux taux de diffusion du glucose à travers deux membranes de perméabilités différentes et connues. Ainsi, les deux mesures permettent de déterminer les deux inconnues, le taux de glucose et la perméabilité de la peau envers ce dernier. Suivant ce principe, nous avons conçu, construit et testé une sonde de microdialyse avec deux chambres de diffusion séparées, chacune avec une membrane spécifique selon l'hypothèse que la perméabilité de la peau est localement constante. L'usage de cet appareil de mesure est dédié aux soins intensifs des prématurés. Ce dernier bénéficie des propriétés de ses membranes, faites de polymères amphiphiles co-réticulés : leurs perméabilités ont été ajustées précisément pour une erreur de mesure minimale et leurs propriétés mécaniques sont optimales pour une applications microfluidique. En outre, nous avons conçu, fabriqué et testé un microfluorimètre continu utilisant la mesure de référence du taux de glucose par hexokinase. Ce fluorimètre combiné avec la mesure de microdialyse, permet la mesure du taux de glucose continue avec un délai de moins de deux minutes seulement .

Finalement nous avons encore testé une chambre de microdialyse avec une membrane faite de polymères amphiphiles co-réticulés rendue photo-responsive par la copolymérisation d'une molécule de spiropyrane dans sa nanophase hydrophile. Nous avons ainsi pu démontrer un changement significatif de la fraction extractionnelle de microdialyse en réponse à une illumination par des UV ou de la lumière visible. Malheureusement, nous avons aussi démontré que ce changement n'était probablement induit que de manière indirecte par la lumière, par le biais d'un changement de température de la membrane. Ainsi ce type de membrane ne permettrait donc pas de mesurer le glucose selon notre principe de mesure contrairement à d'autres membranes similaires. Cependant, cette dernière approche par membrane photosensible n'est sans doute pas nécessaire, l'approche parallèle étant plus simple à mettre en œuvre. A notre connaissance, c'est la première fois qu'un tel principe de mesure de la glycémie, non-invasif, continu et auto calibré est proposé et de plus réalisé par la construction d'une sonde dédiée aux très grands et grands prématurés.

Mots clefs : néonatalogie, prématuré, glucose sanguin, gestion de la glycémie, transcutané, microdialyse, auto-calibré, continu, APCN, membrane